

## **Repitamos juntos: “¡Las proteínas son *mosaicos*!”**

Diego U. Ferreiro

*Laboratorio de Fisiología de Proteínas - Departamento de Química Biológica,  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.  
IQUIBICEN/CONICET. Buenos aires, Argentina*

ferreiro@qb.fcen.uba.ar

*Recibido 05/05/2015 - Aceptado 08/06/2015*

### **Resumen**

Las proteínas son los polímeros más versátiles y fascinantes que pueden encontrarse en la biósfera. Formadas por simples repeticiones lineales de ~20 grupos de átomos, estas moléculas se pliegan espontáneamente en estructuras complejas, conjurando la información génica con la del medio ambiente. Durante los pasados 40 años se han descripto a las estructuras proteicas como 'mosaicos' en los que se identifican 'dominios' de plegado que evolucionan en forma combinatorial ¿Pueden las estructuras de los dominios mismos ser a su vez vistas como mosaicos?

**Palabras clave:** proteína-repetitiva, dominio estructural, mosaico.

### **Repeat with me: “Proteins are mosaics!”**

#### **Abstract**

Proteins are the most versatile and fascinating polymers to be found in the biosphere. Composed by simple linear repetitions of ~20 atom-groups, these molecules spontaneously fold into complex structures, spelling genetic and environmental information. Over the last 40 years protein structures were described as 'mosaics' of structural 'domains' that evolve in a combinatorial way. Can the structure of domains themselves be described as mosaics?

**Key words:** repeat-protein, structural domain, mosaic

Más de cinco veces vi la película 'El Milagro de P. Tinto' [1]. La primera me sorprendí, la segunda me divertí, la tercera no la entendí, la cuarta la disfruté, la quinta ya no pude distinguir sensaciones, una argamasa de impresiones sacudidas sin agitación. Repetir es re-observar, es recrear, reelegir, repensar, re-sentir.

"¡Las proteínas son mosaicos!" repetía en una y otra y otra clase el profesor DJ Goldstein. La primera vez entendí que buscaba que prestemos atención a la existencia del enlace polipeptídico. Las proteínas de la biósfera son/están hechas de sucesiones lineales de grupos de átomos comunes, unos 20 amino-ácidos (Fig 1, izquierda). Toda cadena polipeptídica contiene la repetición " $-\text{NH}-\text{C}\alpha-\text{CO}-$ ", y es esta misma periodicidad la que permite la existencia de patrones estructurales de orden superior, plegados regulares dados por simple repetición local de torsiones:  $\alpha$ -hélice, hoja- $\beta$ , etc. La estabilidad de estas estructuras viene dada por la inherente simetría de la repetición " $...\text{C}\alpha-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}\alpha-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}\alpha-...$ ".



amino-ácidos      motivos      dominios      **proteína**

**Figura 1.** Las proteínas pueden ser vistas como mosaicos a distintos niveles de organización. Grupos de átomos forman amino-ácidos, cuyos grupos pueden formar motivos, cuyos grupos pueden formar dominios, cuyos grupos pueden formar proteínas, cuyos grupos... (da capo).

Figura basada en el Metamorfosis II de MC Escher.

Tres años después volvimos a cursar con él y repitió incontable "¡Las proteínas son mosaicos!". La segunda vez entendí que buscaba que prestemos atención al curioso fenómeno de la existencia de 'dominios' (estructurales y funcionales) en cadenas polipeptídicas naturales. Comparando secuencias génicas codificantes de organismos actuales es posible distinguir regiones que se parecen (Fig 1, derecha). Muchas proteínas modernas contienen arreglos de estas regiones y, típicamente, las proteínas 'nuevas' son combinaciones, re-arreglos, de dominios preexistentes. Mosaico génico. Lego-molecular.

Ya no volvimos a cursar con él. Me quedé sin una tercera re-vista junto. Pero es sencillo repetir: "¡Las proteínas son mosaicos!" ¿Qué tipo de mosaicos son? ¿Hay algún patrón mosaico en un nivel de organización entre los explicitados? ¿Hay repeticiones más allá de los

‘a-mi-no-ácidos’ y más acá de los ‘dominios’? ¿Hay repeticiones de conjuntos de aminoácidos que formen dominios? Como siempre, una vez aclarada la pregunta, la respuesta es casi trivial (corolario: si la respuesta no es trivial, la pregunta tal vez no sea la mejor).

Si bien la mayoría de las secuencias de aminoácidos de dominios proteicos naturales es aparentemente aleatoria (es decir, no hay repeticiones evidentes); existen familias de proteínas en las cuales es posible distinguir sucesiones lineales de residuos, motivos, que se repiten (Fig 1, centro). Las bien llamadas ‘proteínas-repetitivas’ son un grupo heterogéneo que invade alrededor de un tercio de las secuencias genómicas codificantes. En éstas se puede distinguir que unos pocos (entre 20 ~ 40 residuos) se repiten en tándem. Estas proteínas típicamente se pliegan en estructuras elongadas estabilizadas por la interacción en y entre las repeticiones.

Una cadena polipeptídica correspondiente a una sola repetición no se pliega cuando aislada, dos tampoco, tres a veces, cuatro si las condiciones son apropiadas... cuando lo son, todas las repeticiones se pliegan juntas, cooperativamente. Todas o ninguna. Varias repeticiones de aminoácidos constituyen un dominio estructural. Estos dominios estructurales pueden también ser vistos como mosaicos [2]. Se los puede descomponer en ‘azulejos’ que, combinados en formas específicas, dan lugar a la aparición de patrones simétricos de una belleza intrínseca análoga a la de los mosaicos por humanos contruidos [3].

¿Qué tiene que ver esto con ‘la función proteica’? No lo sé aún. Confío en que repetir, re observar, re contemplar el mantra planteado puede ayudar: “¡Las proteínas son mosaicos!”. Los mosaicos de las proteínas repetitivas constituyen dominios estructurales. Dado que las repeticiones biológicas nunca son exactas, pequeñas variaciones en la secuencia y en el entorno dan lugar a que el plegado del dominio sea sensible a modificaciones sutiles. Mutaciones locales (cambios de secuencia) pueden des/estabilizar regiones específicas, y afinar la respuesta ante mutaciones globales (cambios de entorno). Recién estamos comenzando a entender cómo estas fuerzas se contraponen, se complementan, se conjuran en sistemas moleculares [4]. Tal vez los sistemas proteicos sencillos, en los cuales se puedan contrastar patrones en secuencias, en estructuras, en actividades, faciliten la comprensión, o al menos la apreciación, del fenómeno de la ‘emergencia funcional’ de/en proteínas. Solo el tiempo lo dirá. Mas, como dicen que los tiempos se repiten, quedo repitiendo: Sin repetición no hay patrón posible. Sin patrones no hay comunicación. Sin comunicaciones no hay flujo de información. Sin in-formaciones no hay forma. Sin formas no hay estructura. Sin estructuras solo hay ruido. Ruidos no es señal... pshhhiiii wiikkpa lmlkwnngj oagoiwig nmvpal... buen momento para volver a ver ‘El Milagro de P. Tinto’.

## Referencias

1. <http://www.imdb.com/title/tt0151572/> accesado el 17/10/2014
2. <http://xiv.org/ar abs/1306.2852> accesado el 17/10/2014